

By

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-059485

(43)Date of publication of application : 05.03.1996

(51)Int.Cl.

A61K 31/80

A61K 31/28

(21)Application number : 06-201616

(71)Applicant : SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO LTD

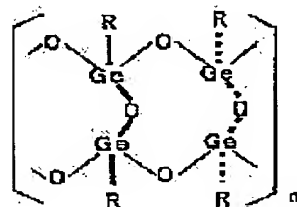
(22)Date of filing : 26.08.1994

(72)Inventor : SAWAI KIICHI
MITANI TAKAHICO
NINOMIYA NAOHISA
ISHIWATARI YOSHIRO**(54) MAILLARD REACTION INHIBITOR CONSISTING MAINLY OF 3 -OXYGERMYLPROPIONIC ACID COMPOUND****(57)Abstract:**

PURPOSE: To obtain a Maillard reaction inhibitor having excellent Maillard reaction inhibitory activity, thus useful as a therapeutic agent for diabetes and diabetic complications caused by Maillard reaction, containing, as the chief ingredient, a 3-oxygermylpropionic acid 8-membered polymer.

CONSTITUTION: This Maillard reaction inhibitor contains, as the chief ingredient, a 3-oxygermylpropionic acid 8-membered polymer of the formula (R is CH₂CH₂COOH; (m) is the weight-average polymerization degree reduced from the weight-average molecular weight of propagermanium propyl ester, being 137±84) with the minimum constituent unit of (01/2)

3GeCH₂CH₂COOH and the experimental formula of C₆H₁₀Ge₂O₇, It is preferable that the dose of this inhibitor be 1-1500mg and 150mg/day for the oral administration for an adult with a body weight of 50 kg.



* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

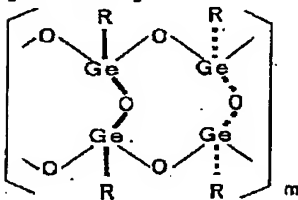
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The Maillard-reaction inhibitor which makes a principal component the 3-oxy-gel mill propionic-acid 8 member nature polymer shown by the spacial configuration below.

[Formula 1]



(-CH₂CH₂COOH and m are the weight average degree of polymerizations converted from the weight average molecular weight of PUOPA germanium propyl ester, and the inside R of a formula shows 137**84 [an average 137** standard error (3**)])

Minimum configuration unit (O1/2) 3GeCH₂CH₂COOH empirical formula C₆H₁₀germanium 207.

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

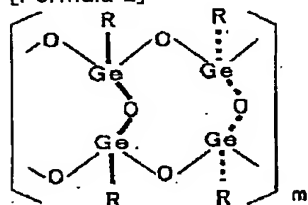
[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] this invention relates to the Maillard-reaction inhibitor which makes a principal component the 3-oxy-gel mill propionic-acid 8 member nature polymer shown by the spacial configuration below.

[0002]

[Formula 2]



($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ and m are the weight average degree of polymerizations converted from the weight average molecular weight of PUROPA germanium propyl ester, and the inside R of a formula shows $137^{**}84$ [an average 137^{**} standard error (3^{**})])

Minimum configuration unit ($\text{O}1/2$) $3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ empirical formula $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{germanium } 207$. [0003] desirable — the aforementioned compound — the saccharide as operation activation stabilization support, or the SERURO sirloin system macromolecule nature matter — it has the gestalt for medication which becomes things from hydroxypropylcellulose, and it is the operation activation constituent characterized by including 0.005 – 50 % of the weight for operation activation stabilization support to 0.005 – 5 % of the weight of 3-oxy-gel mill propionic acids, and a Maillard-reaction inhibitor is started

[0004]

[Description of the Prior Art] Since it has complicated polymerization nature and has a busy use, a 3-oxy-gel mill propionic acid is a compound which attracts attention extremely from the field of pharmacological activity in recent years, and the operation as a medicine for anti-cataract etc. is reported. (The patent public notice Showa 63 62492 issues)

Moreover, carboxy ethyl germanium SESUOKISAIDO is known as germanium132 for many years, and the 12 member ring structure is reported. {J. Am.Chem.Soc.98 (25) 8287(1976 years)} and time of shelf life were bad in activity differing for every synthetic lot, and these compounds had the trouble of activity falling by operation of pharmacy etc.

[0005] the result which this invention person etc. advanced tablet examination that maintenance of the pharmacological activity of original of a 3-oxy-gel mill propionic acid and stable pharmacological activity should be maintained, and also examined the operation activity situation after living body ingestion — various kinds of matter as a stabilizing agent of a 3-oxy-gel mill propionic acid — discovery (the patent public presentation Showa 61 65819 issues) — the activity reinforcement matter by the saccharide is also found out especially (patent public presentation Showa 60 year 190714 No.)

[0006]

[The trouble which invention tends to approve] About carboxy ethyl germanium

SESUOKISAIDO, it is J.Am.Chem.Soc.98 (25) 8287 (1976 years). Structure is specified. Patent public notice Showa 57 year 53800 Although the possibility of various matter existence was indicated by the number about the 3-oxy-gel mill propionic-acid system compound, about these matter, there were all above troubles.

[0007] the compound indicated [57 years of patent public notice Showa] by No. 53800 that this invention person should solve many problems on the activity by difference of such synthetic operation of a 3-oxy-gel mill propionic acid and physicochemical operation -- beginning -- various kinds -- as a result of catching up about a well-known compound group, existence of the matter which has various kinds of spacial configurations was checked Moreover, as a result of screening the medicinal action according to a spacial configuration, discovery, among these a medicine with the highest activity are offered for several sorts of spacial configuration objects (second-w-c) existing in the compound this invention persons considered until now that it was expressed with $[(O_{1/2})_3GeCH_2CH_2COOH]_n$, and activity having a difference.

[0008]

[The means and operation] for solving a trouble this invention has a physicochemical quality given in Table 1-2. (Indicating the front Naka this invention matter as 8 member nature SK818, Table 1 shows the lattice constant which Table 2 asked for the determination-of-molecular-weight result by the light scattering measurement by powder X-ray diffraction, and Table 3 shows physical-properties comparison data with a known germanium compound (12 member nature germanium 132).)

[0009]

[Table 1]

SK-818 の重量平均分子量

	SK-818 プロピルエステル	SK-818 (換算値)
重量平均分子量 (Mw)		
平均値 (X)	1.16×10^4	9.29×10^4
標準偏差 (3 σ)	$\pm 0.71 \times 10^4$	$\pm 5.72 \times 10^4$
分子式*	$(C_6H_{12}GeO_{2.5})_n$	$(C_6H_8GeO_{2.5})_n$
重量平均重合度 (n)*	548 ± 337	548 ± 337

*n はSK-818の最小構成単位を

$(O_{1/2})_3, GeCH_2CH_2COOH$ とした場合の数値

[0010]

[Table 2]

chemical formula ^{a1}	$C_6H_8GeO_{2.5}$
formula weight ^{a1}	169.66
crystal class	monoclinic
space group	-----
unit cell parameters	
a (Å)	13.35 (1)
b (Å)	5.03 (1)
c (Å)	7.55 (2)
β (deg.)	94.3 (2)
vol (Å ³)	505.4 ^{a2}
z	4 ^{a3}
density (gcm ⁻³)	2.23 ^{a4}

- *1 SK-818の最小繰り返し単位を
($O_{1/2}$), $GeCH_2$, CH_2 , $COOH$ として表示
- *2 格子定数より算出
- *3 格子定数及び測定した密度より算出
- *4 浮遊法にて測定

[0011]

[Table 3]

— 物 性 比 較 —

	SK-818	Ge-132
①	H=3.02%, C=21.10 %	H=3.01%, C=21.16 %
②	$\lambda_{max} = 182.5nm$, $E_{1\%}^{1cm} = 3.73$	$\lambda_{max} = 182.5nm$, $E_{1\%}^{1cm} = 3.75$
③	$1695cm^{-1}$, $1435cm^{-1}$, $1255cm^{-1}$, $890cm^{-1}$, $805cm^{-1}$	$1890cm^{-1}$, $1410cm^{-1}$, $1240cm^{-1}$, $905cm^{-1}$, $790cm^{-1}$, $730cm^{-1}$
④	$456cm^{-1}$	$449cm^{-1}$
⑤	$2\theta = 6.5^\circ$, 11.5° , 13.7° , 21.0° 22.3°	$2\theta = 7.6^\circ$, 15.5° , 19.2° , 20.6° 22.0° , 26.0°
⑥	δ_{ppm} : 2.89(2H, t, J=7.8, $Ge-CH_2-CH_2-$) (D_2O) 1.61(2H, t, J=7.8, $Ge-CH_2-CH_2-$)	δ_{ppm} : 2.89(2H, t, J=7.6, $Ge-CH_2-CH_2-$) (D_2O) 1.61(2H, t, J=7.6, $Ge-CH_2-CH_2-$)
⑦	δ_{ppm} : 181.87 ($Ge-CH_2-CH_2-COOH$) 28.24, 29.79, 30.86 ($Ge-CH_2-CH_2-COOH$) 18.36, 18.95, 18.41 ($Ge-CH_2-CH_2-COOH$)	δ_{ppm} : 181.30 ($Ge-CH_2-CH_2-COOH$) 28.43 ($Ge-CH_2-CH_2-COOH$) 15.68 ($Ge-CH_2-CH_2-COOH$)
⑧	ピーク頂点 $252^\circ C$ ΔH 48.4 kcal/g	ピーク頂点 $189^\circ C$, $282^\circ C$ ΔH 46.8 kcal/g
⑨	針状結晶	無定形
⑩	1.57%	1.17%

①元素分析 ②UVスペクトル ③IRスペクトル ④ラマン

⑤粉末X線回折 ⑥ 1H NMRスペクトル (液体)⑦ ^{13}C NMR (固体) ⑧DSR ⑨結晶形 ⑩溶解度

[0012] When actually medicating Homo sapiens with the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention, it is desirable to be used as an operation activation constituent prepared to 0.005 - 5 % of the weight in this invention matter so that 0.005 - 50 % of the weight might be included for operation activation stabilization support, and it is provided as a Maillard-reaction inhibitor.

[0013] as operation activation stabilization support — a saccharide — hydroxypropylcellulose is used as cellulose system macromolecule nature matter, and a lactose, cane sugar, and dextrans are used for things for albumin etc. as nature nature macromolecule nature matter Furthermore, the high medicines (they are anticancer agents, if it is viral hepatitis, an antiviral is an allergic disease and an antiallergic agent is cancer) of the direct curative effect currently generally used for these can also be tablet[mixed]-ized, the toxicity of the high medicines of a direct curative effect is mitigated in this case, and an effective curative effect can be expected.

[0014] (A pharmaceutical form and dose) Although the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention can also use the usual formulation, also let it be enteric nature according to a property with the medicine to blend. In addition, as dose in the case of medicating Homo sapiens, although it is dependent on the age of a pharmaceutical form and a patient etc., this invention medicine is within the limits of 1-1500mg, and its day is desirable [in 150mg /] in the internal use to an adult (weight of 50kg).

[0015]

[Example] The example of manufacture of this invention matter, the example of an effect-of-a-medicine pharmacological test, and the example of a tablet are raised to below, and this invention is explained still in detail.

[0016] 3-TORIKURORO gel mill propionic acid of 252g of examples of manufacture (one mol) is dissolved into 2l. of ethyl alcohol, and 1.5l. of water is added over several hours, keeping this ***** at 20 degrees C. After leaving it one whole day and night, the crystal was separated by suction filtration and the 3-oxy-gel mill propionic-acid polymer was obtained at 90% of yield by washing and carrying out reduced pressure drying with an acetone. Molecular weight was calculated by the light scattering measurement, and the obtained this invention compound was calculated for the lattice constant by measurement and powder X-ray diffraction. The result was as being shown in Tables 1-2.

[0017] To the example hydroxypropylcellulose 1 of constituent manufacture, ethanol was kneaded for this invention matter 2 as a wetting agent, and after [dryness] powder or the granular constituent was obtained at the temperature of 50 degrees C or less.

[0018] The compressed tablet was adjusted by the below example tablet prescription of a tablet.

3-oxy-gel mill propionic-acid polymer . 10.0 Milk Sugar 159.2 CMC-Na 8.0 Light anhydrous silicic acid 2.0 Magnesium stearate 1.8 180.0mg. [0019] The example 1 (comparison usefulness with the known matter of this invention matter) of an effect-of-a-medicine pharmacological test

a) The purpose The operation to the antibody-production ability of the cancer-bearing mouse of this invention compound is compared with well-known Carboxyethylgelmanium sesquioxide (germanium132).

[0020] b) Operation 7 Week-old BALB/c To a system mouse Sarcoma-180 cell 2x10⁶ The hypodermically transplant of the individual is carried out and they will be this invention compound and germanium132 from the nine-day back of a transplant 0.3, 1, 3, and 10 By and the 30mg/kg/day dosage Continuous administration was carried out for five days. It is a sheep erythrocyte to the last medication next day. (SRBC) 2x10⁸ Intravenous-injection sensitization of the individual is carried out, and it is sensitization. A spleen is extracted four days after and it is ** in splenic cells. SRBC macroglobulin-PFC The number was measured.

[0021] c) The test result to the antibody-production ability of this invention compound and germanium132 was shown in a result and the consideration table 4. This invention compound 0.3mg/kg It fell by cancer-bearing above. The PFC number was reinforced intentionally and it became the maximum by kg in 1-3mg /. 10mg/kg up to -- significant potentiation was accepted In germanium132 The operation significant in 30mg/kg was accepted, and it was a request. As mentioned above, this invention compound is it usefulness to reinforce the antibody-production ability which fell by cancer-bearing, and to compare with germanium132 which is the known matter. It is thought that it is high about 100 times.

[0022]

[Table 4]

本発明化合物及びG132の拒絶マウスの抗体産生能に対する作用

IgM-PFC 数 /10 ⁶ 脾細胞		
正 マウス群		1613±107 ***
拒絶マウス群		740± 40
本発明化合物	0.3 mg/kg	984± 61 **
	1	1269±112 ***
	3	1258± 82 ***
	10	1004±102 *
	30	909± 64 *
<hr/>		
G132	0.3 mg/kg	770± 77
	1	779± 63
	3	805± 97
	10	828± 60
	30	995± 69 **

各値は 7匹の平均値±標準誤差を示す。

拒絶マウス群に対する有意差: ** p < 0.01, *** P < 0.001

[0023] The example 2 (the Maillard-reaction inhibitor effect) of an effect-of-a-medicine pharmacological test

Inhibitory action of the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention in the Maillard reaction of protein and sugar. [0024] It is 10mg/ml to 0.5M phosphate buffer solution (pH 7.4) about the bovine serum albumin (BSA) or lysozyme (LYZ) ** which is protein. It dissolves and the last concentration is 400mM(s) further. The glucose or the fructose was added so that it might become. A 3-oxy-gel mill propionic acid is 100. It added so that it might be set to mug/ml. In addition, the last concentration used the aminoguanidine of 5mM(s) as contrast. The incubation was performed by 37 degreeC under shading, and the fluorescent substance in a reaction-after fixed time product was measured. It is 350nm about excitation light. In the case of 435nm and a fructose, measurement wavelength is 428nm when a glucose is used. It used. They are quinine / 0.1NH two S04 as the standard substance. It used.

[0025] As a result was shown in Table 5, having strong Maillard-reaction depressor effect made clear the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention. The operation intensity was almost of the same grade as the aminoguanidine of 5mM(s).

[0026]

[Table 5]

蛋白質と糖とのメイラード反応における阻害作用

		阻害率(%)		
		7日後	14日後	28日後
BSA-グルコース	3-オキシゲルミルプロピオン酸	72.5	67.8	61.9
	アミノグアニジン	75.1	71.1	63.5
BSA-フルクトース	3-オキシゲルミルプロピオン酸	80.4	75.5	72.8
	アミノグアニジン	76.3	70.8	66.9
LYZ-グルコース	3-オキシゲルミルプロピオン酸	72.3	59.4	48.6

	7ミノゲアニジン	76.7	63.4	53.2
BSA-フルクトース	3-オキシゲルミルプロピオン酸	82.1	64.4	24.9
	7ミノゲアニジン	76.0	59.2	22.4

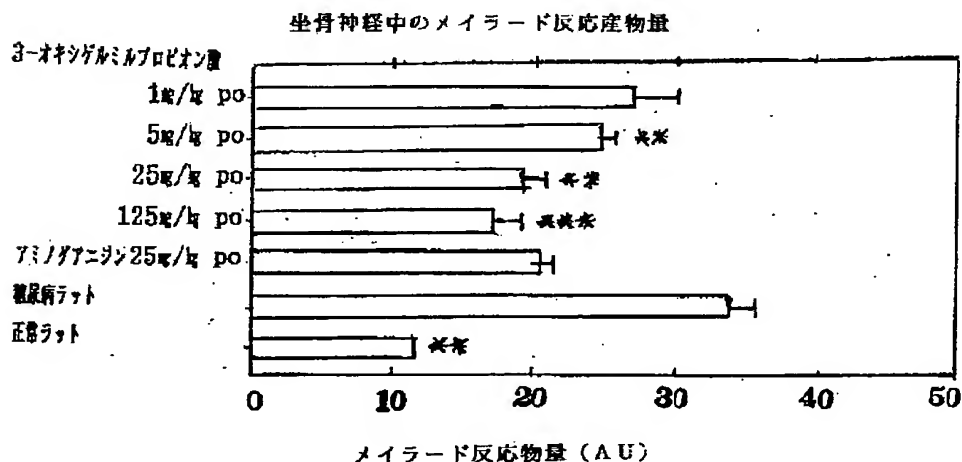
[0027] The example 3 (the Maillard-reaction inhibitor effect) of an effect-of-a-medicine pharmacological test

Inhibitory action of the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention to the organization Maillard reaction of the strike REPUTOZO (lysine ST) induction diabetes rat. [0028] It is 50mg/kg about ST to SD rat (weight of about 200g). An intravenous injection is given and diabetes is induced. Internal use of the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention was carried out every day in 1, 5, 25, or 125mg/kg. As positive control, it is 25mg/kg about an aminoguanidine. Internal use was carried out every day. It is a collagenase digestion process (it measured in Monnier.V.M. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA, and 81,583 (1984).) about the Maillard-reaction product of the collagen in-house in the sciatic nerve, the retina, aorta abdominalis, and renal cortex of an after [24 weeks] rat.

[0029] As a result, the 3-oxy-gel mill propionic acid by this invention suppressed production of the Maillard-reaction product of which collagen in-house, and especially the operation was significant in 5, 25, or 125mg/kg. Moreover, it is 25mg/kg about an aminoguanidine. Significant depressor effect was accepted also by the internal use group every day. The result which measured the amount of Maillard-reaction products in the sciatic nerve is shown in Table 6.

[0030]

[Table 6]



*** P < 0.01 vs 糖尿病

** P < 0.05 vs 糖尿病

[0031]

[Effect of the Invention] this invention is minimum configuration unit (O1/2)

3GeCH₂CH₂COOH and empirical-formula C₆H₁₀germanium 2O7. It is the Maillard-reaction inhibitor which is shown and which makes a principal component 8 member nature organic germanium compound, and is effective as a treatment agent of the diabetes which considers

especially a Maillard reaction as a cause, and diabetes nature complication.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 8 - 5 9 4 8 5

(43) 公開日 平成 8 年 (1996) 3 月 5 日

(51) Int. Cl.⁴

A 6 1 K 31/80
31/28

識別記号

A D P

庁内整理番号

9455 - 4 C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L

(全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平 6 - 2 0 1 6 1 6

(22) 出願日 平成 6 年 (1994) 8 月 26 日

(71) 出願人 000144577

株式会社三和化学研究所

愛知県名古屋市中区東外堀町 35 番地

(72) 発明者 澤 井 喜 一

名古屋市中区東外堀町 35 番地 株式会社三和化学研究所内

(72) 発明者 三 谷 隆 彦

名古屋市中区東外堀町 35 番地 株式会社三和化学研究所内

(72) 発明者 二 宮 直 久

名古屋市中区東外堀町 35 番地 株式会社三和化学研究所内

(74) 代理人 弁理士 田 中 雅 雄

最終頁に続く

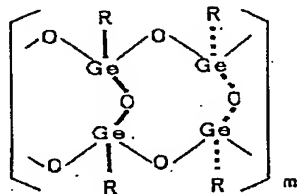
(54) 【発明の名称】 3-オキシゲルミルプロピオン酸化合物を主成分とするメイラード反応阻害剤

(57) 【要約】

効果を有する。

【構成】

【化 1】



(式中 R は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、m はプロパゲルマニウムプロピルエステルの重量平均分子量から換算した重量平均重合度であり 137 ± 84 [平均値 $137 \pm$ 標準誤差 (36)] を示す)

最小構成単位 $(\text{O}_{1/2})_3 \text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

実験式 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Ge}_2\text{O}_7$

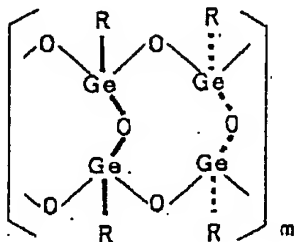
にて示される 3-オキシゲルミルプロピオン酸 8 員性化合物を主成分とするメイラード反応を原因とする糖尿病、糖尿病性併発症の予防及び治療剤を提供する。

【効果】 糖尿病、糖尿病性併発症に対して予防及び治療

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 以下立体構造にて示される 3-オキシゲルミルプロピオン酸 8 員性重合体を主成分とするメイラード反応阻害剤

【化 1】



(式中 R は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、m はプロパゲルマニウムプロピルエステルの重量平均分子量から換算した重量平均重合度であり 137 ± 84 [平均値 $137 \pm$ 標準誤差 (36)] を示す)

最小構成単位 ($\text{O}_1\text{---}_2$) $3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

実験式 $\text{C}_{60}\text{H}_{120}\text{Ge}_2\text{O}_7$

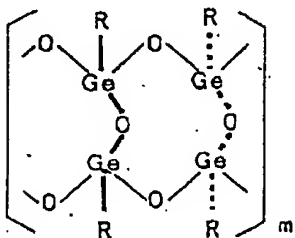
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は以下立体構造にて示される 3-オキシゲルミルプロピオン酸 8 員性重合体を主成分とするメイラード反応阻害剤に係る。

【0002】

【化 2】



(式中 R は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、m はプロパゲルマニウムプロピルエステルの重量平均分子量から換算した重量平均重合度であり 137 ± 84 [平均値 $137 \pm$ 標準誤差 (36)] を示す)

最小構成単位 ($\text{O}_1\text{---}_2$) $3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

実験式 $\text{C}_{60}\text{H}_{120}\text{Ge}_2\text{O}_7$

【0003】 好ましくは前記化合物に作用活性化安定化担体としての糖類あるいはセルロース系高分子性物質

【従来技術】 3-オキシゲルミルプロピオン酸は複雑な重合性を有し、多様な用途を有するため薬理活性の面から近年極めて注目されている化合物であり、抗白内障薬剤等としての作用が報告されている。(特許公告昭和 63 年 62492 号)

また、カルボキシエチルゲルマニウムセソオキサイドは $\text{Ge}_1\text{3}_2$ として古くから知られ、その 12 員環構造が報告されている。[J. Am. Chem. Soc. 98(25)8287(1976 年)] ところが、これらの化合物は合成ロットごとに活性が異なっていたり、保存性も悪く、調剤等の操作により活性が低下する等の問題点があった。

【0005】 本発明者等は 3-オキシゲルミルプロピオン酸の本来の薬理活性の維持と安定的な薬理活性を維持すべく製剤検討を進め、生体摂取後の作用活性状況についても検討を行った結果、3-オキシゲルミルプロピオン酸の安定化剤として各種の物質を発見(特許公開昭和 61 年 65819 号) 特に、糖類による活性増強物質も見出している(特許公開昭和 60 年 190714 号)。

【0006】

【発明が可決しようとする問題点】 カルボキシエチルゲルマニウムセソオキサイドについては J. Am. Chem. Soc. 98(25)8287(1976 年) で構造が特定され、特許公告昭和 57 年 53800 号には 3-オキシゲルミルプロピオン酸系化合物について各種物質存在の可能性が記載されているが、これらの物質についてはいずれも上述の様な問題点があった。

【0007】 本発明者はこの様な 3-オキシゲルミルプロピオン酸の合成操作、物理化学的操作の相違による活性上の諸問題を解決すべく、特許公告昭和 57 年第 53800 号に記載される化合物をはじめ各種公知の化合物群について追及した結果、各種の立体構造を有する物質の存在を確認した。また、立体構造別にその薬理作用をスクリーニングした結果、これまで本発明者らが

[$(\text{O}_1\text{---}_2)_3\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$] $_m$ で現されると考えていた化合物に数種の立体構造体 (s ~ w ~ c) が存在し活性に相違があることを発見、この内、最も活性が高い薬剤を提供するものである。

【0008】

【問題点を解決するための手段及び作用】 本発明は表 1 ~ 2 記載の物理化学的性質を有する。(表中本発明物質は 8 員性 SK 818 として記載し、表 1 は光散乱法によ

SK-818 の重量平均分子量

	SK-818 プロピルエステル	SK-818 (換算値)
重量平均分子量 (\overline{M}_w)		
平均値 (\bar{X})	1.16×10^4	9.29×10^4
標準偏差 (3σ)	$\pm 0.71 \times 10^4$	$\pm 5.72 \times 10^4$
分子式*	$(C_6H_{11}GeO_{1.5})_n$	$(C_6H_9GeO_{1.5})_n$
重量平均重合度 (n)*	548 ± 337	548 ± 337

*n はSK-818の最小構成単位を
($O_{1/2}$), $GeCH_2CH_2COOH$ とした場合の数値

[0010]

* * 【表2】

chemical formula ^{*1}	$C_6H_9GeO_{1.5}$
formula weight ^{**}	169.66
crystal class	monoclinic
space group	-----
unit cell parameters	
a (Å)	13.35 (1)
b (Å)	5.03 (1)
c (Å)	7.55 (2)
β (deg.)	94.3 (2)
vol (Å ³)	505.4 ^{**}
z	4 ^{**}
density (gcm ⁻³)	2.23 ^{**}

- *1 SK-818の最小繰り返し単位を
($O_{1/2}$), $GeCH_2CH_2COOH$ として表示
- ** 格子定数より算出
- ** 格子定数及び測定した密度より算出
- ** 浮遊法にて測定

[0011]

【表3】

一般物性比較

	SK-818	Ge-132
①	H=3.02%, C=21.10 %	H=3.01%, C=21.16 %
②	$\lambda_{max} = 192.5nm, E_{1cm}^{1\%} = 3.73$	$\lambda_{max} = 192.6nm, E_{1cm}^{1\%} = 3.75$
③	1695 cm^{-1} 、1435 cm^{-1} 、1255 cm^{-1} 、 890 cm^{-1} 、806 cm^{-1}	1890 cm^{-1} 、1410 cm^{-1} 、1240 cm^{-1} 、 905 cm^{-1} 、790 cm^{-1} 、730 cm^{-1}
④	466 cm^{-1}	449 cm^{-1}
⑤	$2\theta = 6.6^\circ, 11.5^\circ, 13.7^\circ, 21.0^\circ, 22.3^\circ$	$2\theta = 7.6^\circ, 15.5^\circ, 19.2^\circ, 20.6^\circ, 22.0^\circ, 26.0^\circ$
⑥	$\delta_{ppm} : 2.89(2H, t, J=7.6, Ge-CH_2-CH_2-)$ (D_2O) 1.61(2H, t, J=7.6, $Ge-CH_2-CH_2-$)	$\delta_{ppm} : 2.89(2H, t, J=7.6, Ge-CH_2-CH_2-)$ (D_2O) 1.61(2H, t, J=7.6, $Ge-CH_2-CH_2-$)
⑦	$\delta_{ppm} :$ 181.87 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH) 28.24, 29.79, 30.88 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH) 16.36, 16.95, 18.41 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH)	$\delta_{ppm} :$ 181.30 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH) 28.43 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH) 15.68 (Ge-CH ₂ -CH ₂ -COOH)
⑧	ピーク融点 252℃ ΔH 48.4kcal/mg	ピーク融点 189℃、282℃ ΔH 46.8kcal/mg
⑨	針状結晶	無定形
⑩	1.57%	1.17%

①元素分析 ②UVスペクトル ③IRスペクトル ④ラマン

⑤粉末X線回折 ⑥ 1H NMRスペクトル(液体) ;⑦ ^{13}C NMR(固体) ⑧DSR ⑨結晶形 ⑩溶解度

【0012】本発明による3-オキシゲルミルプロピオン酸を実際ヒトに投与する場合は、本発明物質を0.005～5重量%に対して作用活性化安定化担体を0.005～50重量%を含むように調製された作用活性化組成物として使用されることが好ましく、メイラード反応阻害剤として提供される。

【0013】作用活性化安定化担体としては、糖類ことに乳糖、ショ糖、デキストラン類がセルロース系高分子性物質としてはヒドロキシプロピルセルロースが、天然性高分子性物質としてはアルブミン等が使用される。さらには、これらに一般に使用されている直接的治療効果の高い薬剤類(ウイルス性肝炎であれば抗ウイルス剤が、アレルギー性疾患であれば抗アレルギー剤が、癌であれば抗癌剤類)を混合製剤化することもでき、この場合は直接的治療効果の高い薬剤類の毒性が軽減され有効な治療効果が期待できる。

与する場合の投与量としては、剤型、患者の年齢等に依存するが、1～1500mgの範囲内であり、成人(体重50kg)に対する経口投与では150mg/日が好ましい。

【0015】

【実施例】以下には本発明物質の製造例、薬効薬理試験例、製剤例をあげ本発明を更に詳細に説明する。

【0016】製造例

252g(1モル)の3-トリクロロゲルミルプロピオン酸をエチルアルコール2リットル中に溶解させ、この溶液温を20度Cに保ちつつ水1.5リットルを数時間をかけて添加する。一昼夜放置した後、吸引濾過により結晶を濾取し、アセトンにて洗浄し減圧乾燥する事により、収率90%で3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体を得た。得られた本発明化合物を光散乱法により分子量を測定、粉末X線回折により格子定数を求めた。結果

温度で乾燥後粉末または粒状の組成物を得た。

【0018】製剤例

*錠剤

* 以下処方で圧縮錠剤を調整した。

3-オキシゲルミルプロピオン酸重合体	10.0
乳糖	159.2
CMC-Na	8.0
怪質無水ケイ酸	2.0
ステアリン酸マグネシウム	1.8
	180.0mg

【0019】薬効薬理試験例1 (本発明物質の既知物質との比較有用性)

a) 目的 本発明化合物の担癌マウスの抗体産生能に対する作用を公知のCarboxyethylgelmanium sesquioxide (Ge132) と比較する。

【0020】b) 操作

7週齢 BALB/c 系マウスに Sarcoma-180細胞 2×10^6 個を皮下移植し、移植9日後より本発明化合物及びGe132を0.3, 1, 3, 10及び30mg/kg/日の用量で5日間連続投与した。最終投与翌日に羊赤血球 (SRBC) 2×10^8 個を静注感作し、感作4日後に脾臓を摘出して脾細胞中の抗 SRBC IgM-PFC 数を測定した。

※【0021】c) 結果及び考察

10 表4に本発明化合物及びGe132の抗体産生能に対する試験結果を示した。本発明化合物は 0.3mg/kg 以上で担癌で低下した PFC数を有意に増強し、1~3mg/kgで最大になった。10mg/kg まで有意な増強作用が認められた。Ge132では 30mg/kgで有意な作用が認められたのみであった。以上、本発明化合物は担癌で低下した抗体産生能を増強し、既知物質であるGe132と比較すると有用性は 100倍程度高いと考えられる。

【0022】

【表4】

※20

本発明化合物及びG132の担癌マウスの抗体産生能に対する作用

IgM-PFC 数 /10 ⁶ 脾細胞		
正常マウス群		1913±107 ***
担癌マウス群		740±40
本発明化合物	0.3 mg/kg	984±61 **
	1	1259±112 ***
	3	1258±82 ***
	10	1004±102 *
	30	909±64 *
G132	0.3 mg/kg	770±77
	1	779±63
	3	805±97
	10	828±60
	30	995±69 **

各値は 7匹の平均値±標準誤差を示す。

担癌マウス群に対する有意差: ** p < 0.01, *** P < 0.001

【0023】薬効薬理試験例2 (メイラード反応阻害剤効果)

蛋白質と糖とのメイラード反応における本発明による3-オキシゲルミルプロピオン酸の阻害作用

【0024】蛋白質であるウシ血清アルブミン (BSA) またはリゾチーム (LYZ) を 0.5Mリン酸緩衝液 (pH7.4) に10mg/ml 溶解し、更に最終濃度が400mM になるようグルコースまたはフルクトースを添加した。3-オキシゲルミルプロピオン酸は、100 µg/ml になるように加えた。なお、対照として最終濃度が5mM のアミノグアニジンを用いた。遮光下、37°C でイン

40 キュベーションを行い、一定時間後反応産物中の蛍光物質を測定した。励起光を350nm で、測定波長はグルコースを用いた場合435nm、フルクトースの場合428nm を用いた。標準物質としてキニーネ/0.1NH₂SO₄を用いた。

【0025】結果は表5に示すように、本発明による3-オキシゲルミルプロピオン酸は強いメイラード反応抑制効果を持つ事が判明した。その作用強度が5mMのアミノグアニジンとほぼ同程度であった。

【0026】

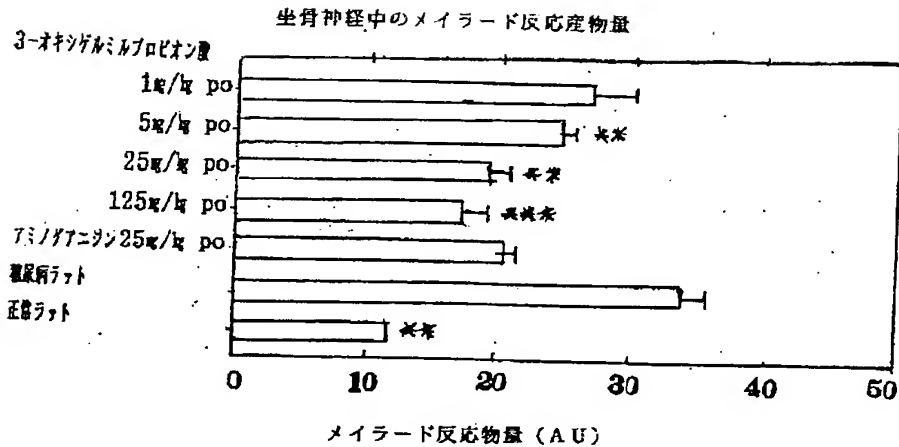
【表5】

蛋白質と糖とのメイラード反応における阻害作用

		阻害率(%)		
		7日後	14日後	28日後
BSA-グルコース	3-オキシグルタミンプロピオン酸	72.5	67.8	61.9
	7-メチルニチン	75.1	71.1	63.5
BSA-フルクトース	3-オキシグルタミンプロピオン酸	80.4	75.5	72.8
	7-メチルニチン	76.3	70.8	66.9
LYZ-グルコース	3-オキシグルタミンプロピオン酸	72.3	59.4	48.6
	7-メチルニチン	76.7	63.4	53.2
BSA-フルクトース	3-オキシグルタミンプロピオン酸	82.1	64.4	24.9
	7-メチルニチン	76.0	59.2	22.4

【0027】薬効薬理試験例3（メイラード反応阻害剤効果）

ier.V.M.ら、Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81,583(1984)にて測定した。



*** $P < 0.01$ vs 糖尿病

** $P < 0.05$ vs 糖尿病

【0031】

【発明の効果】本発明は最小構成単位 ($O_1 \sim O_2$) Ge
 eCH_2CH_2COOH 、実験式 $C_{10}H_{10}Ge_2O_7$
 で示される、8員性有機ゲルマニウム化合物を主成分 *

*とするメイラード反応阻害剤であり、特にメイラード反
 応を原因とする糖尿病、糖尿病性併発症の治療剤として
 有効である。

フロントページの続き

(72)発明者 石 渡 義 郎

名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三
 和化学研究所内